

CAPÍTULO PRIMERO

RESUMEN GENERAL

Hemos procurado contrastar la validez de nuestra teoría de la inmunidad basada en la multiplicación del antígeno, con todos los fenómenos de inmunidad conocidos asequibles a nuestra información.

Para el lector no especializado que desee conocer el edificio actual de la inmunología que se impugna en esta comunicación previa le aconsejamos la obra del Profesor R. DOERR *Die Immunitätsforschung*, de la que este autor, al morir, dejó escritos los primeros ocho volúmenes (1946 a 1951). En nuestra opinión, esta obra expone con elevada objetividad y agudo espíritu crítico no las conclusiones muertas, sino el debate vivo de los problemas inmunológicos junto con su base experimental.

Según la teoría de la inmunidad que exponemos por primera vez en este libro, el proceso primario de la inmunización consiste en la multiplicación de las estructuras del antígeno. En la *Parte primera* se dan pruebas de esta multiplicación directa del antígeno, a saber: 1, el carácter del antígeno de ser afín al organismo; 2, lo ínfimo que es, en ocasiones, la dosis inmunizante mínima; 3, la energía de inmunización, propiedad característica del antígeno; 4, la concurrencia de antígenos; 5, los fenómenos inespecíficos vinculados a la antigenicidad (efectos de las toxinas, efectos de los pirogénos, efectos de la multiplicación de proteínas extrañas en el curso de los procesos infecciosos, la anafilaxia experimental), y 6, hechos que parecen ofrecer una imagen directa de la multiplicación del antígeno (los virus; efecto de inmunizar conejos con tireoglobulina; efecto de inmunizar con cerebro normal de conejo a monos Rhesus, etc.; enfermedad del suero; algunas transmisiones de estados de inmunidad que no pueden ser atribuidas al anticuerpo—por ejemplo, las dermatitis de contacto—). Si la multiplicación del antígeno es el fenómeno primario de la inmunización, hemos de admitir que, mientras dura el estado de inmunidad, prosigue la multiplicación de sustancias del germen invasor (de

antígenos) y que tal estado significa, por tanto, una convivencia y coadaptación entre sustancias ajenas y sustancias del organismo invadido, fundadas en las semejanzas de los seres vivos.

En la *Parte segunda* se intenta deducir cómo se produce la multiplicación del antígeno. Se demuestra ante todo que se trata de un proceso intracelular que, en principio, puede verificarse en toda célula, siempre que ésta ofrezca condiciones para la multiplicación del antígeno que se considere; condiciones que podemos expresar como las de multiplicar normalmente una sustancia de estructura muy semejante a la del antígeno, a la que denominaremos “homóloga” de éste. Por tanto, el proceso fundamental de la inmunización, primero, refleja una propiedad general de las células vivientes (no una propiedad especial de un determinado tipo de células: las productoras de las seroglobulinas inmunes), y, segundo, requiere que exista una gran afinidad estructural entre la célula de que procede el antígeno y la célula donde éste se multiplicará en el animal inmunizado (es decir, y la célula del animal inmunizado donde se produce la sustancia homóloga).

De la multiplicación del antígeno en la célula del animal inmunizado se deduce tanto la automultiplicación de la sustancia homóloga del antígeno en dicha célula, como la automultiplicación del antígeno en la célula de origen (el destino del antígeno descubre su historia). Dado el papel preeminente de las proteínas como antígenos, se llega a la conclusión—desconcertante a primera vista—de que todas las proteínas se automultiplican en los medios intracelulares. Ahora bien, un examen atento de tal automultiplicación proteica en los medios intracelulares lleva a la conclusión de que no se trata de una propiedad intrínseca de la molécula proteica, sino más bien de una propiedad del citoplasma intracelular vivo. En efecto, al parecer, hay que admitir que la automultiplicación del antígeno en el interior de la célula no se verifica a expensas del material proteico, de bajo peso molecular, disuelto, sino a expensas del material proteico elaborado que constituye el citoplasma de la célula. No se trata, pues, de una concurrencia de la síntesis del antígeno con la síntesis de la proteína homóloga, sino de una concurrencia entre las estructuras del antígeno, ya terminado, una vez que éste se integre en el citoplasma homólogo, con las estructuras preexistentes en el citoplasma mismo. Por consiguiente, la multiplicación del antígeno no concurre con los procesos por los que se

aumenta la cantidad del material citoplásmico, sino con los procesos por los cuales se conforma el citoplasma ya terminado a determinadas estructuras; dicho de otro modo, el proceso consiste en la propagación de una nueva estructura—la antigénica—por el ámbito del citoplasma.

Este modo de considerar el problema descubre: 1, las propiedades de *coherencia* y de *plasticidad* del citoplasma celular, a las que se deben los fenómenos de inmunidad, que, así considerados, no son sino una manifestación particular y concreta de la función general de vivir; y 2, las condiciones para que la sustancia actúe como antígeno completo (“productor”), a saber, no sólo que gran parte de su estructura sea común a la del citoplasma en que habrá de trascender las propias (condiciones de “homología”—que se analizan—que son fundamentales para integrarse en el citoplasma), sino que, incluso, lo que en su estructura resulta extraño para el citoplasma debe determinar campos de fuerza tales que sean capaces de conformar, con arreglo a ellos, a otras estructuras que preexistan en el citoplasma.

La interpretación de la multiplicación del antígeno lleva, pues, a explicar la inmunidad (y, más generalmente, la recuperación por el ser vivo de la estructura normal cuando se perturbe el equilibrio intracelular en un tejido) por una propiedad general de todo citoplasma que concuerda, como hemos dicho, con las manifestaciones más generales y primarias de lo viviente (someterse a un cambio constante sin perder la continuidad), y obligan, ante todo, a explicar cómo el citoplasma conserva sus estructuras, es decir, la vuelta a ellas después de cada cambio sin que quede desnaturalizado. Un análisis profundo, en este sentido, de los fenómenos de inmunidad permite relacionarlos estrechamente con los que constituyen el objeto último de la genética (a saber, con los procesos que mantienen la armonía durante el proceso ontogénico, conservan las especies y crean especies nuevas). La consideración conjunta de los fenómenos de inmunidad y de genética obliga a considerar en la célula dos porciones (que se designan—tal vez convencionalmente—como citoplasma y cromosomas), ambas susceptibles de continuo cambio, con dinámica distinta, pero con una interinfluencia mutua tal que de su juego resultan las propiedades básicas del ser vivo, que se manifiestan tanto en los fenómenos de inmunidad como en los de genética. Indudablemente da un extraordinario valor a la teoría de la inmunidad apoyada sobre la multiplicación del antígeno, el que permita someter a estricta unidad teórica los fenómenos de inmunidad y de genética de tal modo, que se confundan los objetos de ambas ciencias biológicas y que, por consiguiente, re-

sulte posible esclarecer la esencia de los procesos de inmunidad por la consideración de los fenómenos conocidos de herencia y, recíprocamente, la esencia de los procesos de herencia por la consideración de los fenómenos conocidos de inmunidad, lo que otorga un doble punto de vista para penetrar en profundidad en el conocimiento de los procesos intracelulares.

La coherencia y plasticidad del citoplasma y la correlación espacio-temporal entre las estructuras de citoplasma y núcleo explican también muy satisfactoriamente dos hechos importantes. El primero es la transformación de tipo de los neumococos, fenómeno en el que vemos un ejemplo, objetivamente indudable, de una automultiplicación intracelular de una estructura ajena condicionada por la existencia en la célula, antes de la transformación, de una estructura propia, homóloga de la ajena que se automultiplica, que es desplazada por esta última; el fenómeno supone, pues, un paradigma fiel de la automultiplicación del antígeno y de la proteína homóloga, y hace sumamente verosímil ésta; pero, además, dado que lo que se automultiplica en este fenómeno son estructuras de las nucleoproteínas, ratifica muy satisfactoriamente la deducción teórica de la extensión del fenómeno de la propagación de estructuras al núcleo, como base de la conservación, por las células, de su estructura dentro del constante cambio. El segundo fenómeno es el de la superponibilidad estérica de todos los carbonos asimétricos, de todos los aminoácidos, de todas las proteínas, de todos los seres vivos.

Las nociones sobre el acontecer intracelular desarrolladas en la Parte segunda se contrastan en la *Parte tercera* en cuanto a su capacidad para explicar los estados de inmunidad, comprobándose así la validez de las nociones generales dentro del campo de fenómenos de cuyo análisis surgieron.

Se examina, en primer lugar, la formación de los anticuerpos, para los que la teoría de la inmunidad, fundada en la multiplicación del antígeno, da por vez primera una interpretación objetiva y no teleológica de la especificidad. Según dicha teoría, el análisis de los hechos parece señalar que, por la semejanza del antígeno completo con algún constituyente proteico del animal inmunizado (con más precisión, por la similitud entre el medio intracelular de que procede el antígeno y algún medio intracelular del huésped), el antígeno completo alcanza

a integrarse en el citoplasma de determinadas células de aquél, por el que trascienden sus propias estructuras en concurrencia con las del citoplasma mismo. Cuando caigan en disolución porciones de la molécula del antígeno, cuya estructura resulte "extraña" para los enzimas del medio intracelular, se irán acumulando en éste sin experimentar transformaciones ulteriores, y, al alcanzar una concentración determinada, terminarán por ser eliminadas por la célula a los medios humorales como "residuos inaprovechables". Estos residuos (determinantes inmunológicos de la especificidad del anticuerpo) deben ser los que conformen directamente los anticuerpos, si bien, evidentemente, la propagación de las estructuras propias del antígeno por el citoplasma homólogo (propagación vinculada a la naturaleza proteica del antígeno) es la condición previa para que, desde las células, sigan vertiendo continuamente a la sangre tales residuos "ajenos". En principio, cualquier sustancia que aparezca en la sangre de modo persistente en cantidad anormal puede actuar como determinante inmunológico; ahora bien, la condición para que un radical copulado a un antígeno, o una porción de una molécula de un antígeno, actúen como determinante inmunológico, es que la célula en que se multipliquen estructuras del antígeno no pueda metabolizar dichos radical o porción y los elimine como un residuo a la sangre. La teoría de la inmunidad desarrollada brinda, por último, una interpretación biológica general de la formación (intracelular) de los anticuerpos.

Finalmente, la teoría de la inmunidad basada en la multiplicación del antígeno permite dar una respuesta coherente al estado de inmunidad, tal como se refleja en el anticuerpo, considerando que, en este estado, el anticuerpo—que se origina, intracelularmente, por la influencia directa de los determinantes del antígeno—ejerce, en el interior de la célula donde el mismo se origina, una función inmediata en el aprovechamiento o eliminación de tales determinantes y, humoralmente, impide la extensión de la proteína anómala, cuya multiplicación prosigue, según la teoría, durante todo el estado de inmunidad. La teoría establece, pues, una estrecha relación entre el estado de infección por un germen (estado para el que da una nueva interpretación) y su consecuencia el estado de inmunidad. Explica asimismo fenómenos como los cambios de especificidad de los anticuerpos en el curso de la inmunización y el estado de inmunidad sin anticuerpos.

La teoría ofrece una interpretación coherente de la formación y modo de heredarse los anticuerpos naturales (por ejemplo, de la constitución y herencia de los grupos sanguíneos). En este sentido algunos

anticuerpos naturales parecen constituir un ejemplo concreto de las relaciones entre inmunidad y genética deducidas de la teoría.

Aunque la teoría atribuya al anticuerpo no sólo las funciones circunstanciales que se aprovechan en la inmunización pasiva, sino las permanentes que antes se expusieron, discute, en cambio, que en él radiquen de modo exclusivo las modificaciones específicas que caracterizan los estados de inmunidad; tales modificaciones se extienden también, y de modo lógicamente primario y más general, al medio intracelular en que se multiplica el antígeno. Esta idea obliga a revisar el mecanismo de los fenómenos de sensibilización específica.

La teoría permite establecer también un nexo íntimo entre la etiología de las infecciones y la de los tumores.

CAPÍTULO II

FONDO DE VERDAD DE LA TEORÍA DE LA INMUNIDAD EXPUESTA Y GRADOS DE CERTIDUMBRE EN SU DESARROLLO

Resumiremos en unas palabras lo más sencillo y sucintamente posible el proceso de desarrollo de las ideas fundamentales de nuestra teoría de la inmunidad.

1. En mayo de 1949 me enuncié la idea de la multiplicación del antígeno, cuando llevaba más de un año de trabajo experimental sobre anafilaxia en cobayos. La posibilidad del descubrimiento fué debida, probablemente, más que a cualidades positivas desplegadas al efectuar las experiencias a mi ignorancia del temeroso edificio teórico de la inmunología vigente.

Pasé a comprobar que tal hipótesis no se había considerado nunca y luego que, utilizándola como punto de apoyo para enjuiciar la teoría de inmunidad vigente, se aprecian grandes debilidades en ésta. Tuve la suerte de disponer de la obra de DOERR *Die Immunitätsforschung* (tomo I-VIII) recientemente aparecida (de 1946 a 1951), con cuya ayuda se descubre fácilmente el vicio teleológico que impregna todas las concepciones vigentes. La labor de este período, que se recoge en la Parte primera del libro, consistió en la atenta y minuciosa comprobación de que no existe ningún hecho recogido por la inmunología que contradiga la hipótesis de la multiplicación del antígeno. La revisión pudo recoger, además, numerosos hechos que están en contradicción con las nociones básicas de la inmunología admitida o que resultan inexplicables para ésta y, en cambio, perfectamente claros de admitirse la multiplicación del antígeno. Una vez terminada esta tarea, su índole me hizo sentir la necesidad de que la enjuiciara un inmunólogo de gran experiencia. Como se dice en el prólogo, la muerte

del profesor DOERR frustró mi primer propósito de que él fuera quien la sometiera a crítica, lo que realizó el profesor HALLAUER, que no hizo al trabajo ninguna objeción ni adujo ningún hecho no recogido por mí.

2. La noción de proteína homóloga, básica también de toda la teoría, se indujo a la vez que la noción de la multiplicación del antígeno en el primer enunciado de ésta; del mismo modo que la Parte primera se dedica a establecer sobre hechos firmes el primer postulado, en el capítulo III de la Parte segunda se exponen los hechos que abogan de modo directo en favor de la existencia de la proteína homóloga del antígeno como condición de la multiplicación antigénica.

Según el concepto de proteína homóloga del antígeno, en la base de la inmunidad se encuentra no la sospecha de una *agresión* por un organismo extraño (rastreada en los indicios de sus constituyentes proteicos) y la preparación de una *defensa* frente a ella, sino la afinidad entre los seres vivos que permite la incubación por unos de proteínas procedentes de otros. Esta noción de proteína homóloga permite explicar, por primera vez, 1.º, el papel preeminente de las proteínas en la inmunidad (1); 2.º, la diferencia entre el comportamiento en la inmunización de las proteínas propias y extrañas, y, sobre todo, 3.º, las características de la especificidad de los anticuerpos. El valor de este postulado para interpretar tales fenómenos fundamentales de inmunidad (hasta hoy sin explicación) parece comunicarle gran firmeza científica. En el fondo de la noción de la proteína homóloga va ya implicada la conclusión de que toda célula es inmunizable, cuya trascendencia biológica se señalará en el próximo capítulo (pág. 214).

3. Año y medio después de enunciar los dos postulados básicos y algunos meses después de haberlos contrastado y fundamentado del modo dicho, indujimos, en diciembre de 1950, siguiendo textualmente

(1) Notemos de pasada la obcecación de la inmunología clásica en buscar en propiedades *físicoquímicas* de las proteínas (contenido de grupos aromáticos, alto peso molecular, etc.) la razón de la antigenicidad, a pesar de los evidentes fracasos de las tentativas; y no, conscientemente, en su papel *biológico* general, también preeminente. Pensamos que este extravío es una herencia de la consideración materialista-mecanicista de la vida, que, si bien en su momento pudo resultar progresiva, hoy es superficial. Lo profundo es buscar en lo biológico un campo inédito aún en el que ensanchar nuestros conceptos y conocimientos físicoquímicos generales (véase pág. 217).

el razonamiento recogido en el capítulo IV de la Parte segunda, la noción de la automultiplicación de la proteína propia homóloga del antígeno a partir de la multiplicación del antígeno. Como consecuencia inmediata se enuncia la automultiplicación general proteica.

Respecto a esta ley general, que considero el primer fruto importante de mi trabajo, he de decir que antes de inducirla presentía, desde hacía varias semanas, que, con los datos de que disponía, resultaba ya posible la interpretación de la multiplicación del antígeno. era, pues, evidente que los datos inconexos se solicitaban en mí; pero, hasta el momento mismo de llegar al último eslabón del encadenamiento lógico expuesto en dicho capítulo, no podía sospechar qué resultaría de su relación. La solución hubo, pues, de asombrarme extraordinariamente. Ahora bien, el hecho de que una noción deducida por un razonamiento no haya sido presentida por intuición confiere a dicha noción un carácter de elevada objetividad: ha tomado cuerpo por propia necesidad de elementos internos de ella y no por la de nuestras vivencias.

Quando nuestra razón, después de considerar con la máxima objetividad posible los fenómenos, encuentra, como única explicación coherente de ellos, algo que repugna nuestras nociones adquiridas (algo que contradice nuestros prejuicios más o menos conscientes), hay que desplegar energía intelectual en dos sentidos: por una parte, hay que comprobar el rigor de nuestro razonamiento y la veracidad de sus conclusiones, por experimentación, si fuera posible; pero, por otra parte, si la noción resiste el examen, sin intimidarse por la contradicción entre ella y nuestro sistema conceptual anterior, hay que intentar armonizar una con otro en una síntesis superior. Este es el único modo de que la ciencia avance en profundidad y transforme, en un terreno mayor o menor y ahondando más o menos, el caudal de conocimientos sumados cuantitativamente en una manera más general y profunda de considerarlos (1). Decimos lo anterior para explicar

(1) La fuerza expansiva de una idea que es superior en profundidad al terreno científico de que surge, se pone de manifiesto porque obliga a expresiones que son consecuencia de una necesidad lógica, no de una intuición; la expresión, pues, parece preceder al concepto, el cual fué delimitado desde fuera de él; las relaciones de que nace el concepto no estaban preformadas en potencia en nuestra mente, sino que éste ha nacido impuesto por una relación puramente objetiva. Digo esto porque cuando, un año después, al reflexionar sobre lo que significaría en la realidad la reproducción proteica intracelular, conseguí

cómo la multiplicación general proteica (pasada la primera sorpresa) estuvo muy lejos de satisfacerme: al parecer no hacía más que desplazar desde la célula a las moléculas proteicas que integran su citoplasma la sede de los procesos elementales de la vida, pero sin aportar ninguna luz a lo que sucede al nivel de la célula; y, además, es indudable que numerosos hechos hablan en favor de que la célula constituye el substrato de complejidad mínima como sede de procesos vitales, ya que para que se dé la vida (se conserve y multiplique) se requiere el juego recíproco de las dos porciones de la célula (citoplasma y núcleo—prescindiendo de los enzimas de función también esencial—) (y de ello no constituyen excepción ni los virus más simples que requieren el citoplasma parasitado para su desarrollo y multiplicación). Por las consideraciones anteriores, la automultiplicación general proteica impuesta por los fenómenos de inmunidad interpretados desde nuestro punto de vista, nos tiene perplejos un año.

4. Ahora bien, la aparente contradicción entre la automultiplicación general de las proteínas y el carácter de la célula como unidad de las manifestaciones vitales, se resolvió muy naturalmente (enero 1951), admitiendo que la automultiplicación proteica general, inducida de los postulados básicos de nuestra teoría de la inmunidad (multiplicación de proteínas ajenas—antígeno—en células donde se automultiplican proteínas propias homólogas de las primeras), se verifica no a partir de material proteico de bajo peso molecular, sino a expensas del material proteico mismo, ya terminado, que constituye el citoplasma. Esta aseveración no constituye un postulado, sino que se apoya en razones de cierta fuerza que se exponen en el capítulo VI de la Parte segunda. Podemos, pues, decir que es una conclusión necesaria de los postulados iniciales y que su grado de certidumbre depende del de dichos postulados.

Llegados a este punto hemos de admitir que la automultiplicación general de las proteínas constituye un proceso *sui generis*, totalmente distinto del aumento cuantitativo de substrato viviente, por el que: un ser vivo (a expensas de su alimento) da origen a otro semejante a él, se multiplican las células e incluso, dentro de éstas, determinados elementos dan origen a elementos iguales a ellos. También es distinto

por primera vez nociones claras sobre este fenómeno, observé, con alguna sorpresa, que ya estaban enunciadas por mí exactamente, a pesar de no haber sido yo, cuando lo hice, consciente de ellas.

del proceso de síntesis proteica intracelular que, al parecer, no es autocatalítico, sino que está dirigido por enzimas. La automultiplicación general de las proteínas, que parece deducirse de nuestro examen de los fenómenos de inmunidad, no es, pues, una manifestación—a un determinado nivel de organización de todo ser vivo, el de su citoplasma—de los procesos de multiplicación (es decir, no es una manifestación de la creación de vida por la vida a partir de lo no viviente), sino que parece reflejar el proceso mismo del vivir, es decir, el aspecto básico de la vida hecha abstracción de su crecimiento a expensas del medio.

Por lo tanto, estamos en presencia del funcionamiento mismo del citoplasma, según el cual éste presenta una doble propiedad. Por una parte (considerando cada punto de su estructura), la posibilidad de adoptar diversas formas; esto es, poseer lo que denominamos plasticidad. Por otra parte, la de que, cuando en un punto ha adoptado una de sus estructuras posibles, esta estructura tiende a propagarse por todo su ámbito; esto es, poseer lo que denominamos coherencia. Esta doble propiedad del citoplasma parece convenir perfectamente con una característica general de lo viviente: alterarse en un punto a consecuencia de un estímulo exterior y propagar por su interior la alteración sin destruir la continuidad espaciotemporal del ser.

Lo anterior nos llevó de la mano, inmediatamente, a un último problema: cómo el citoplasma se recupera de su alteración y vuelve a su estado primitivo. Es decir, cómo se produzca que, en la sucesión de continuos procesos que constituyen la actividad de la célula, ésta pueda volver continuamente a su estructura esencial propia. En el mismo capítulo VI de la Parte segunda se razona la que creemos única solución posible: la existencia de otra porción intracelular en correlación de forma y de acontecer con el citoplasma correspondiente (en correlación espaciotemporal con él), pero con distinto ritmo de transformación.

Y he aquí cómo nuestra interpretación de la inmunidad nos ha llevado, naturalmente, y como a pesar nuestro, al proceso mismo del vivir intracelular y a descubrir (si son verdaderos nuestros postulados) la correlación fundamental entre dos partes esenciales de la célula, citoplasma y núcleo; lo que, por lo demás, está profundamente de acuerdo con nuestra concepción de que la inmunidad es una manifestación general de lo viviente en el doble sentido de que toda célula es inmunizable y toda célula es potencialmente inmunizante (concepción que parece imponerse en cuando se prescinde de la explicación

teleológica de la inmunidad). Podemos, pues, decir que los postulados básicos de la inmunidad por nosotros establecidos parecen constituir una clave que permite inducir el acontecer intracelular a partir del examen de las cualidades inmunológicas de las proteínas del suero sanguíneo; de modo análogo a cómo la disposición de las rayas del espectro ha permitido penetrar en los procesos que juegan en el interior del átomo.

5. Hasta aquí, el desarrollo de la nueva teoría de la inmunidad parece obedecer las exigencias de la teoría del conocimiento. Partió de dos postulados (multiplicación del antígeno en el animal que se inmuniza; posesión por éste—como condición necesaria de la inmunización—de una proteína propia homóloga del antígeno) que, 1, fueron sugeridos, de modo puramente empírico, por hechos experimentales, y 2, concuerdan plenamente con todos los hechos de inmunidad conocidos. El esfuerzo por interpretar tales principios empíricos me condujo a una noción, la automultiplicación general de las proteínas, absolutamente imprevisible y que repugnaba, como hemos dicho, a mis intuiciones y conocimientos anteriores. El intento de armonizar esta nueva noción con los hechos y conceptos biológicos bien asentados me impuso la célula como un sistema de dos porciones (ambas con coherencia y plasticidad), cuyas estructuras están correlacionadas entre sí de modo espaciotemporal, pero con distinto “tempo” de alteración formal en una y otra porción.

Podemos decir que esta concepción, en principio, satisface el pensamiento porque, como hemos dicho, parece estar en armonía con una característica básica de lo viviente: responder a estímulos del medio, recuperando la estructura propia (esto es, poseer continuidad dentro de la variación). Ahora bien, hay que contrastar con los hechos la nueva interpretación biológica del citoplasma y del núcleo que se han deducido de nuestros postulados básicos. Esta verificación puede hacerse de dos modos posibles. Por una parte, examinando sistemáticamente si con dicha interpretación concuerdan todos los hechos de inmunidad conocidos, y, por otra parte, dado que la interpretación lo es de la índole básica esencial de la célula, estudiando si facilita la comprensión de otras manifestaciones generales de la célula y de otras propiedades generales del citoplasma o (y) del núcleo. Conformes con estas exigencias de rigor, hubimos de seguir el mismo camino con las leyes inducidas de los postulados que con los postulados mismos

revisar cuidadosamente su conformidad con todos los hechos en el campo de aplicación pertinente. Ahora bien, no es necesario decir que esta confirmación de segundo orden (confirmación objetiva no ya de los postulados, sino de las leyes que se apoyan en ellos) reafirman extraordinariamente la corrección de los postulados mismos, porque la verificación exige, simultáneamente, la veracidad de lo postulado y la justeza de la construcción teórica que se ha edificado sobre ello.

La validez de nuestra interpretación de la automultiplicación proteica parece confirmarse notablemente porque, a los dos meses de enunciada, conseguí, como consecuencia inmediata, unificar los fenómenos de inmunidad y los de genética (que aparecen, de hecho, como dos manifestaciones de un mismo proceso), relacionar los fenómenos de ontogénesis con los de filogénesis (teniendo como base el mismo proceso que explica tanto la evolución de las especies como la conservación de las mismas) y, simultáneamente, recoger e interpretar bajo una concepción común los hechos que sirven de base a la genética clásica y a la genética de LYSENKO (abril de 1951). Por consiguiente, la interpretación de la célula que se hubo conseguido por la consideración exclusiva de nuestros postulados básicos, resulta capaz de arrojar luz a un campo del que hasta aquel momento no podía yo sospechar que estuviera relacionado con el de la inmunidad, y que, de ningún modo, tuve en cuenta al establecer los postulados.

Otros hechos biológicos que, al ser examinados a la luz de la nueva interpretación de la célula, parecen adquirir una significación biológica más profunda, son: 1, la diferenciación tisular en el curso de la ontogénesis (véase pág. 98); 2, la índole de las relaciones, en la ontogénesis y en el mantenimiento del ser, entre citoplasma, núcleo y enzima; significación biológica de enzima y crítica del concepto actual—teleológico de enzima—véase pág. 167 s.); el hecho de que todos los aminoácidos en las proteínas en estado nativo poseen carbonos asimétricos cuya disposición estérica siempre es superponible (véase pág. 109), y 4, la transformación de tipo de los neumococos, hecho que, además, constituye un ejemplo, objetivamente indudable, de una sustancia ajena a una célula que se automultiplica intracelularmente cuando se adiciona en cantidad mínima al medio en que se multiplica la célula (véase pág. 102).

Por último, las nociones adquiridas se han contrastado de acuerdo con lo dicho, en cuanto a su eficiencia para interpretar los fenómenos de inmunidad. De hecho, parece que los explican muy claramente sin necesidad de hipótesis auxiliares. En la Parte tercera se han estudia-

do sistemáticamente, a este efecto: la formación de los anticuerpos inmunes; la especificidad de los anticuerpos, de cuyas características se ha conseguido, por primera vez, una explicación científica, no teleológica; la significación biológica del anticuerpo y la generalización de ella hasta precisar una noción biológica del enzima (véase página 166); la inmunidad sin anticuerpos; el proceso de formación de los anticuerpos naturales—que debe ser común al proceso de formación de los anticuerpos inmunes—(la nueva significación biológica de los anticuerpos naturales brinda, por una parte, un concepto biológico de enfermedad, y por otra, explica la formación y herencia de los grupos sanguíneos); relación entre estado de inmunidad y de enfermedad infecciosa, y relación entre enfermedad infecciosa y tumoral. Toda esta revisión se ha efectuado con el apoyo, como obra fundamental (que nos ofrece el caudal de hechos recogidos por la investigación inmunológica y su significación actual), del tratado de DOERR *Die Immunitätsforschung*, en especial los volúmenes I, III y IV. He procurado considerar todos los hechos cualitativamente distintos y dar pleno valor a los casos anómalos (que no son sino el índice de la limitación de nuestras concepciones y en verdad numerosísimos para la inmunología vigente). En la Parte tercera, como hemos dicho, se enfrentan con los hechos, paralelamente, la interpretación según la nueva teoría de la inmunidad y según la inmunología en vigor. La fuerza de unificación de la primera, que puede prescindir de hipótesis artificiosas, contrasta acusadamente con el carácter fragmentario, contradictorio de la segunda, que no alcanza a explicar muchos hechos que resultan diáfanos para la otra. Todo ello parece señalar que nuestros postulados básicos suponen una aproximación a la verdad con respecto a las nociones básicas actuales.

CAPÍTULO III

TRASCENDENCIA BIOLÓGICA DE LA TEORÍA GENERAL DE LA INMUNIDAD EXPUESTA

Haremos algunas consideraciones con el fin de precisar la *trascendencia biológica* de la teoría de la inmunidad construida sobre las hipótesis de la multiplicación del antígeno y del citoplasma homólogo como condición de la multiplicación, teoría que se ha desarrollado tanto por la consideración de los fenómenos conocidos, como por la fuerza interna de generalización de las sucesivas conclusiones del desarrollo de la teoría misma.

1. Nuestra teoría de la inmunidad permite considerar cada manifestación (formación de los anticuerpos, su especificidad, anticuerpos naturales, inmunes, etc.) como resultado de procesos de secuencia entendida científicamente. No teleológicamente; en el fondo y en la superficie de las concepciones de inmunidad actualmente en vigor se encuentran las nociones teleológicas de ataque y defensa de METSCHNIKOFF, del *ictus immunisatorius* y del *horror autotoxicus* de EHRLICH.

2. Merece considerarse su fuerza de unificación. Consigue someter a unidad: *a)* todos los hechos conocidos de inmunidad, *b)* el estado de inmunidad y el de enfermedad infecciosa, *c)* la enfermedad infecciosa y el tumor, *d)* noción biológica de enfermedad, *e)* inmunidad y genética, *f)* los hechos y conceptos de la genética clásica y los hechos a que prestan atención preferente algunos genéticos rusos.

El proceso según el cual fué desarrollándose la teoría, proceso que

se refleja con bastante exactitud en el orden general con que está expuesta, revela que las ideas iniciales encierran una capacidad interna extraordinaria para someter a unidad campos biológicos hasta hoy totalmente separados. (Interesa, no obstante, descubrir las raíces de otras ramas biológicas y de otras ramas del conocimiento en los postulados y concepciones de la nueva teoría de la inmunidad.) Esto permite confiar en que posee más verdad interior que las concepciones anteriores (parece favorecer la economía del pensamiento o lo que tal vez sea lo mismo, poseer más fecundidad para la experimentación). Por ejemplo, la idea de la multiplicación del antígeno (que al parecer permite explicar y unificar fenómenos de inmunidad que antes resultaban contradictorios, desvinculados o enigmáticos) conduce por inducción a la noción más general de la automultiplicación de las proteínas. Ahora bien, esta generalización, *para que pueda considerarse legítima, debe armonizar con nuestras nociones bien establecidas*, por una parte, del metabolismo proteico y, por la otra, de la célula, cuya complejidad estructural constituye el nivel al que hoy vinculamos, muy fundadamente, la vida en nuestro planeta, en sus manifestaciones más sencillas y generales.

Pues bien, esta doble armonización se consigue sin mayor dificultad por una consideración atenta y escrupulosa de los hechos (de todos los hechos—así como ha sopesado para contradecirlos todos los supuestos de la inmunología vigente—) sin necesidad de hipótesis artificiosas. En efecto, no requiere más hipótesis auxiliar que postular para el citoplasma unos caracteres de plasticidad y de coherencia que están enteramente de acuerdo *no sólo* con el comportamiento general del ser vivo, *sino* con algunos hechos concretos producidos en el mismo nivel de observación del campo considerado y que son de conocimiento general (sirva de ejemplo la especificidad de los anticuerpos, sobre todo la inducida artificialmente). Queremos, pues, subrayar que tales características de coherencia y plasticidad parecen corroboradas por fenómenos directamente relacionados con los procesos de inmunidad, y no son una mera extensión, por analogía, de otras manifestaciones del ser vivo que ofrezcan estos mismos caracteres, pero cuya conexión con los fenómenos considerados no aparezca clara. Todo esto da un cierto carácter apodíctico a la teoría.

Pero lo verdaderamente digno de ser notado es que la noción de célula y de tejido a que, como hemos visto, hubo de llevarnos una suerte de crisis interna del desarrollo de nuestro pensamiento, y que no pretendía sino resolver la contradicción interior por él planteada,

se manifieste imprevisiblemente fecunda y permita resolver problemas tan vastos que, en realidad, ni nos habíamos planteado nosotros ni la ciencia tenía planteados explícitamente. Sirvan de ejemplo: 1, la unificación de la inmunidad y la genética; 2, la unificación de los fenómenos de inmunidad con los procesos por los que se diferencian los tejidos en el curso de la ontogénesis; 3, la armonización de los hechos muy diversos en que se apoyaban, como concepciones hasta hoy irreconciliables, la genética clásica y la de la escuela de LYSSENKO; 4, la noción de enzima, y 5, la relación funcional y genética entre genes y enzimas (la unificación entre enzimas de constitución y enzimas de adaptación).

En realidad, permite creer que en un futuro no muy lejano será posible establecer las bases que den nacimiento a la biología como ciencia fundamental.

3. La teoría de la inmunidad edificada sobre la hipótesis de la multiplicación del antígeno tiene, además, la trascendencia de establecer que la inmunidad se debe a procesos primarios que tienen lugar en cada célula de todo ser viviente. La inmunidad es, pues, una manifestación general de lo viviente y ofrece un ángulo de máxima amplitud para la exploración de la vida.

Según la nueva teoría de la inmunidad, la inmunidad se manifiesta en cada célula de modo doble: toda célula es inmunizable y toda célula es inmunizante.

La concepción antigua, si bien había llegado a observar confusamente la generalidad de lo inmunizante (conocía hechos como la elevada proporción de proteínas que pueden actuar como antígenos y que toda célula posee uno o varios antígenos), por el error teleológico en que está fundada, desaprovecha toda la trascendencia biológica de esta aseveración y, en realidad, ni se hace consciente de ella. En efecto, a nuestro modo de ver, una consecuencia grave de la concepción vigente de la inmunidad es que prescinde de uno de los dos aspectos de toda inmunización, a saber, el de la inmunización desde el punto de vista de lo que inmuniza. Para los inmunólogos actuales, lo que inmuniza es un indicio de algo activo o nocivo independientemente de la inmunidad; indicio inerte en sí mismo, que estimula el sistema defensivo del organismo inmunizable. (Por ejemplo, las proteínas—constituyente general de los seres vivos—despiertan defensas específicas contra ellos.) Nuestra ruptura decidida con la concepción teleológica

de la inmunidad nos lleva a estudiar, 1, los fenómenos inespecíficos generales vinculados a la antigenicidad (nuevo modo de entender la anafilaxia, la alergia, las exotoxinas, los pirotógenos, los trastornos del recuento globular y del espectro electroforético de las seroproteínas); y 2, los fenómenos inespecíficos especiales vinculados a la antigenicidad (véase, por ejemplo, nuestra definición de las toxinas, que interesó desde un principio extraordinariamente al Prof. C. HALLAUER cuando le expuse en 1951, por primera vez, la teoría: venenos por antigenicidad); dicho en pocas palabras, nuestra concepción de la inmunidad lleva a prestar atención a uno de los dos aspectos de la inmunización, la inmunización desde el punto de vista activo de lo que inmuniza (el destino del antígeno) para descubrir, como verdad importante, que *todo lo viviente es potencialmente inmunizante para lo viviente*.

El otro aspecto de la inmunidad, la función de inmunizable, es, pues, el único que hasta hoy se toma en cuenta. Pero aun esta función se considera como propia de un órgano especializado en crear las condiciones de defensa en previsión de un segundo futuro ataque. Sufre, pues, la deformación antropomórfica de imaginar la existencia en el organismo de una suerte de ministerio de defensa que incluso proyecta, elabora "autónomamente con respecto al agente inmunizador" y almacena, armas defensivas específicas (los anticuerpos), y que es consecuencia del modo de concebir los microorganismos como agresores que elaboran armas destinadas a destruir el huésped. Notemos, de pasada, que la doble deformación teleológica del ataque y la defensa impide desenvolver un concepto biológico (científico) de enfermedad.

Nuestra teoría, en cambio, considera que el proceso primario, fundamental, que se desarrolla en el ser que se inmuniza puede producirse en toda célula. Toda célula es inmunizable; ser inmunizable por lo viviente, como ser inmunizador para lo viviente, es una propiedad general de toda célula viva.

No es necesario decir que la demostración de los dos aspectos de la inmunidad como propiedades generales de lo viviente, que da gran trascendencia a la inmunidad, parece exigir la íntima relación entre la inmunidad y otras manifestaciones de lo viviente. Estas relaciones, como hemos dicho, se descubren efectivamente como consecuencias lógicas de la teoría de la inmunidad expuesta por nosotros.

4. Nuestra teoría de la inmunidad considera que la inmunidad es una manifestación de la constitución físicoquímica común a los seres vivos y que, por tanto, revela no sólo las profundas semejanzas (ya conocidas para la bioquímica, la citología, la teoría de la nutrición —recuérdese, por ejemplo, cómo se valoran las vitaminas en una bacteria—, etc.) de constitución y de funcionamiento de los seres vivos, sino, más profundamente, las penetraciones e interinfluencias constantes entre unos seres vivos y sustancias procedentes de otros. La vida en todas las manifestaciones que conocemos en nuestro planeta es, al parecer, una; y es precisamente su unidad (probablemente debida a su comunidad de origen) lo que nos permitirá, por abstracción de lo que es común a los distintos seres vivos, conocer lo fundamental de los procesos de su existencia. Ahora bien, esa evidente comunidad de constitución y de propiedades habla en favor de la relación filogénica entre todas las especies; la vida de nuestro planeta (como, por lo demás, era evidente para la biología contemporánea) posee un origen común. Esta realidad, en nuestra opinión de la máxima evidencia, ha de dificultar, en cambio, la comprensión científica de la esencia de lo viviente con la penetración a que llegaríamos pronto si estuviera en nuestra mano poder observar y comparar entre sí dos o más soluciones distintas e independientes de la vida, que serían totalmente impermeables entre sí desde el punto de vista inmunológico.

Para comprender el extravío de las concepciones biológicas actuales, sirvanos de ejemplo que a H. G. WELLS, a pesar de ser un estudioso de la biología, no se le ocurriera matar a los marcianos sino por contaminación bacteriana. Los marcianos y los hombres pueden concebirse proponiéndose el mutuo exterminio, y en ello radica un argumento de novela verosímil, biológicamente hablando; hacer intervenir las bacterias en la disputa constituye, en cambio, un contrasentido biológico que descubre claramente el concepto antropomórfico vigente del comportamiento de dichos microorganismos. Lo que parece previsible, biológicamente, es que unos seres totalmente desvinculados de nuestra vida en cuanto a su origen, como han de concebirse los marcianos, no han de poder interferir biológicamente con las formas de vida terrestre, aunque tal vez sí dañarlas por medios físicos o químicos de modo consciente o inconsciente. WELLS, en nuestra opinión, mató el vuelo de su fantasía, precisamente cuando se le presentaba una situación que nunca se ofreció (ni literariamente ni en la realidad) a un ser vivo terrestre: la presencia de seres biológicos de otro origen, criaturas de otro mundo. Es curioso que WELLS, a pesar de su afición

a la biología, o tal vez por ella, pierda esta ocasión y no se dé cuenta de que los marcianos han de encontrar en la tierra un medio aséptico y que, a su vez, han de vagar por la tierra como seres biológicamente puros para nuestra vida, como una suerte de espectros invulnerables al contagio biológico, aunque sensibles a toda agresión física o química dirigida contra su substrato material (substrato que, ése sí, es común, necesariamente, a todos los seres, vivos o no, del Universo). Justamente al contrario de lo que imaginó WELLS.

Terminemos esta diversión incidental con tres ideas que se señalan sin desarrollar. *Primera*, a falta de la existencia, como objeto asequible a nuestra observación, de seres vivos independientes filogénicamente, tal vez sea posible inducir la esencia de lo viviente (y no sólo en nuestra vida, sino en otras teóricamente posibles) considerándolo como culminación de un proceso evolutivo que tiene lugar en el mundo no vivo y que desemboca en la aparición de la vida. Respecto a esto, considérese: *a)* qué es lo realmente común al Universo; *b)* si puede decirse que, en cierto sentido, constituya una evolución hacia la vida las condiciones que permiten que se originen compuestos de carbono, y *c)* si es posible afirmar que toda la vida haya de constituirse con carbono como elemento fundamental; habría que intentar inducir de lo peculiar de la química del carbono lo que pueda considerarse propio de toda vida; ante todo, en relación con el carácter coherente y plástico del citoplasma, hay que contar, evidentemente, con la capacidad del carbono de enlazar sus átomos entre sí, constituyendo macromoléculas. El examen anterior habría de efectuarse con el propósito de responder concretamente a, primero, cuáles han de ser los caracteres comunes a las distintas manifestaciones concebibles (existan o no) de vida, y segundo, cuáles puedan ser los caracteres diferenciales entre ellas.

Segunda. Consideramos que la comunidad filogénica (la interacción inmunológica, la comunidad de patrón estructural—que revela la citología—y de substrato sustancial—proteínas, hidratos de carbono, ácidos nucleínicos, lipoides—) de los seres vivos conocidos habla con tanta fuerza como los experimentos de PASTEUR en contra de la generación espontánea. Al parecer, la vida se coció de lo no viviente una sola vez en nuestro planeta. Pensamiento que, de ser cierto, señala lo especial de las condiciones requeridas para que se inicie la vida donde no la había antes. (Nos inclinamos en contra de que la vida preexistente pueda inhibir biológicamente toda manifestación de vida nueva, original; entre seres de filogenia totalmente distinta sería in-

cluso imposible la concurrencia natural. A no ser que, por razones no concebibles *a priori*, lo no vivo en su proceso evolutivo hacia la vida hubiera de desembocar necesariamente en nuestro planeta en las mismas formas que gravitaran y fueran conformadas y adscritas a las preexistentes.) Digamos, pues, que lo difícil de su nacimiento en la tierra (limitado al parecer a un momento y a un lugar) da un rango especialmente precioso a la vida en nuestro planeta.

Tercera. Si parece muy difícil la coyuntura del origen de la vida, ésta, en cambio, ofrece una capacidad extraordinaria, que le es inherente y que le compensa lo difícil de su nacimiento, para persistir, conservando sus formas y complicándolas, como se deduce de los conocimientos de ontogenia y filogenia. La multiplicidad de formas y modos de vida que, en seres de un origen común, nos han dado a conocer los estudios de sistemática natural, unida a la comunidad de patrón estructural y sustancial de todas las formas, señalan, en nuestra opinión, que el fundamento físicoquímico que constituye la vida, si bien difícil de crearse espontáneamente, ha de ser en cambio sencillo.

Pero la biología contemporánea tiende, por el contrario, a considerar que en el ser viviente juegan los procesos físicoquímicos conocidos, pero con tan especial riqueza y complejidad, que hace que sea sumamente difícil en el estado actual de la ciencia ir poniendo en claro su secuencia concreta. En consonancia, con esta opinión se aplica al estudio de la vida criterios analíticos, y criterios analíticos físicoquímicos siempre elaborados frente al examen de lo no viviente.

Ahora bien—repetimos—, tal vez ese juicio sea equivocado, y, por las razones expuestas, lo esencial de los procesos físicoquímicos de lo viviente sea sencillo, pero especial (es decir, capaz de ensanchar o completar nuestro concepto físicoquímico, o nuestros conocimientos físico-químicos de la naturaleza). La existencia de manifestaciones de vida, de origen indudablemente común, en condiciones muy diversas y adoptando formas muy variadas (dentro de su semejanza esencial) y la extraordinaria continuidad de todas las manifestaciones de vida, nos afirman en nuestra idea de que los rasgos esenciales de la vida en nuestro planeta han de ser inteligibles, pero a condición de abordarlos con criterio sintético; es decir, abstrayendo por observación biológica de los seres vivos (por observación de los procesos que tienen lugar en ellos al nivel de la vida) lo que tengan de común los procesos biológicos y forzando luego la extensión de los conceptos físicoquímicos generales para que comprendan tales procesos; y no hacer lo contrario, es decir, desmenuzar tales procesos—haciendo así que cai-

gan por debajo del nivel de organización de lo viviente—para conseguir que obedezcan simplemente a supuestos físicoquímicos de sistemas ya estudiados *in vitro*.

Por el contrario, hemos creído que la tarea científica pertinente al estado actual de nuestro tema se limita a plantear como biólogos los términos exactos del problema, tal como se ofrecen a nuestro campo de observación de la naturaleza (muy especial, como lo son los seres vivos entre todos los seres naturales). El objeto del libro se ha reducido, pues, a concretar y precisar la secuencia de los procesos que constituyen la vida tal como se alcanza a inducir de la consideración de conjunto y en detalle de una de las manifestaciones generales de lo viviente (la inmunidad). Una tarea ulterior, el desentrañamiento de la naturaleza físicoquímica de los sistemas capaces de satisfacer tal planteamiento escapa a los biólogos y atañe a los físicoquímicos debidamente orientados por aquéllos.

5. Hay que tener también en cuenta que el desarrollo de la noción del ser viviente a que lleva la teoría de la inmunidad apoyada en la mutiplicación del antígeno, noción más sencilla y más concreta, era imprevisible al comenzar el desarrollo de dicha teoría. Como siempre que la noción compleja es original, se tiene la impresión de que está impuesta desde fuera, de que es objetiva. Lo contrario que sucedería si se hubiera ganado una nueva concepción del ser vivo desde fuera de la consideración de una propiedad de él (por extensión analógica de lo observado en otras ramas del conocimiento). Cabe, pues, esperar que la teoría de la inmunidad y de la genética desarrolladas de esta forma puedan contribuir a crear las bases especulativas y los métodos de trabajo que constituyan a la biología en ciencia fundamental.

6. Como exponente de la eficiencia en la interpretación de los hechos que se consigue dentro de nuestra teoría de la inmunidad, hemos de insistir en que, dentro de su marco, encuentran explicación coherente todos los hechos de inmunidad conocidos. Para dar una idea del progreso que, en este sentido, supone la nueva teoría sobre la vigente enumeramos a continuación algunos fenómenos que *carecen de interpretación actual* y que, por tanto, reciben ahora por primera vez un

sentido biológico. El enunciado mismo de gran parte de los fenómenos excusa de subrayar su importancia:

Papel preponderante de las proteínas como antígenos; las proteínas propias (o de especies muy próximas) no conforman anticuerpos; las proteínas propias (o de especies próximas) adquieren la función antigénica al desnaturalizarse por agente físico o químico, o al serles copulado un determinante inmunoquímico; las proteínas sencillas que no actúan como antígenos adquieren la capacidad de producir anticuerpos al ser desnaturalizadas o al serles copulado un determinante inmunoquímico; los fenómenos que descubre la inmunización cruzada; los anticuerpos no reaccionan con la proteína propia homóloga del antígeno; formación circunstancial de anticuerpos contra una proteína propia (por ejemplo, hombres hipertiroideos poseen anticuerpos específicos contra la tiroxina propia); inmunización pasiva del lactante y del feto; un antígeno con varios determinantes da lugar a varios anticuerpos, cada uno con su especificidad; anticuerpos obtenidos frente a sustancias de composición definida y bajo peso molecular, por la administración intravenosa persistente y masiva de ellos; estado de inmunidad sin anticuerpos; características de la especificidad de los anticuerpos inmunes; formación de los anticuerpos naturales circunstanciales (por ejemplo, de la antitoxina diftérica natural); formación de hemaisoaglutinógenos e hemaisoaglutininas y modo de heredarse los grupos sanguíneos; toxicidad vinculada a la antigenicidad en las toxinas; lo ínfimo de la dosis mínima letal de las toxinas, de la mínima dosis piretogénica o anafilactizante; energía de inmunización, característica de cada antígeno; concurrencia selectiva entre antígenos; mixe-dema a consecuencia de la inmunización con tireoglobulina; encefalitis a consecuencia de la administración a monos Rhesus de encéfalo de conejo, etc.; transmisión de las dermatitis de contacto sin anticuerpos; etiología y síntomas de la enfermedad del suero; trastorno del metabolismo proteico en la fiebre por enfermedad infecciosa; transformación de tipo de los neumococos; superponibilidad estérica del carbono asimétrico en todos los α -aminoácidos de todas las proteínas naturales; incapacidad inmunizante de las proteínas racémicas; la cardiolipina y otros extractos tisulares reaccionan con la reagina sifilítica y los sueros de no sifilíticos dan a veces reacción de reaginas positiva; los anticuerpos inespecíficos de sueros de gallinas; localización en linfocitos—no fagocitarios—de la formación de los anticuerpos; la existencia de dos antitoxinas diftéricas equinas; hipersensibilidad para toxina tetánica creada por una primera inyección de ella.

INDICE ALFABETICO DE AUTORES

ABDERHALDEN, 88, 167, 173.
ADELSBERGER, 182.
ANDREWES, 191, 193.
ANTONA, 172.
AVERY, 56, 104, 105.

BAMANN, 173.
BAUER, 125.
BENJAMIN, 45.
BERGER, 45, 151.
BERNSTEIN, 180.
BOIVIN, 50.
BOXER, 147.
BOYD, 148, 150.
BUCHNER, 23.
BUNTING, 164.
BURNET, 164.
BUTENANDT, 194.

CAMPBELL, 160.
CLUTTON, 146.
CO TUI, 50.
CRAIGIE, 173.

CHASE, 59, 163, 165.

DARWIN, 25, 96, 135, 136.
DAWSON, 56.
DIENES, 44.
DOBZHANSKI, 52.
DOERR, 20, 26-31, 35, 45, 47, 51, 54, 58, 59, 68, 71, 102-105, 108, 127-131, 139, 140, 143-149, 151, 153, 158-160, 162, 164, 165, 172, 176, 177, 180, 182, 185, 193, 197, 203, 204, 210.
DOUGHERTY, 163, 165.
DURAN-REYNALS, 69.

EHRICH, 164, 165.
EHRlich, 29, 124, 131, 211.
ERLENMEYER, 151.

FERRARO, 57.
FISCHER, 144
FURTH, 69.
FURUHATA, 180.

GIRARD, 147.
GREEN, 165.
GREENE, 194.
GRIFFITH, 56.

HALLAUER, 28, 30, 31, 204, 214.
HARRINGTON, 146.
HARRIS, 164, 165.
HAUROWITZ, 125, 148.
HEIDELBERGER, 161, 162, 174.
HEKTOEN, 164.
HOOKE, 148, 150.
HOSKINS, 45.
HUDACK, 164.
HUMPHREY, 146.

JARVIS, 57.
JOANNOVICs, 58.
JORDAN, 83.

KABAT, 57, 69.
KAISER, 174.
KAPELLER-ADLER, 147
KEKWICK, 125.
KIDD, 164.
KNIGHT, 194.
KON, 45.
KUNEWALDER, 125.
KUNKEL, 45.

- LAMARCK**, 25.
LAMPL, 145.
LANDETE, 50.
LANDSTEINER, 59, 128, 130, 132, 144-
 150, 152, 158, 179.
LAUFFER, 194.
LERMAN, 57.
LEVIS, 44.
LOISELEUR, 125, 126, 160.
LOOMIS, 44.
LUSCH, 164.
LYSENKO, 209, 213.
- MACLEOD**, 56, 174.
MACHEBOEUF, 151.
MAGRASI, 45.
MCCARTY, 56.
MCMASTER, 164.
MENDEL, 92, 176, 180.
MERTENS, 165.
METSCHNIKOFF, 29, 164, 211.
MILLER, 194.
MURPHY, 164.
MYRBÄCK, 173.
- OBERMEYER**, 143, 145.
OSTERLIND, 144.
- PANGBORN**, 69.
PASTEUR, 216.
PAULING, 160.
PAULY, 147.
PICK, 143, 144, 145, 156.
v. PIRQUET, 58.
PRÁSEK, 144.
PUTNOKY, 194.
- RATNER**, 161, 162.
RECORD, 125.
RITTENBERG, 161, 162.
RIVERS, 57.
ROBINSON, 174.
- SABIN**, 164.
VAN DER SCHEER, 152.
SCHICK, 58.
SCHIFF, 182.
SCHÖNHEIMER, 161, 162.
SCHÖNHUIT, 44.
SCHRAMM, 194.
SCHWENTKER, 57.
SEEMÜLLER, 69, 160.
SHERWOOD, 59.
SIA, 56.
STANLEY, 194.
STURM, 164.
- TREFFERS**, 130, 161.
- UHLINHUTH**, 128, 139.
- VALENSIN**, 172.
- WELLS**, G. H., 129.
WELLS, H. G., 215, 216.
WHITE, 163, 165.
WITZINGER, 45.
WORMALL, 144, 156.
- YEN**, 173.
YUILL, 146.
- ZINSSER**, 59.

INDICE ALFABETICO DE MATERIAS

- Abwehrfermente**, 88, 173.
- Adaptaciones de fagos Vi, 173.
- Anafilaxia, 53.
—, crítica del concepto actual, 53.
- Anticuerpos, por administración continuada de sustancias sencillas, 125.
—, —, interpretación, 126.
—, especificidad (véase ésta).
—, frente a proteínas propias cuyos restos aparezcan en gran proporción en sangre, 125.
—, función efectiva en el estado de inmunidad, 171.
—, reflejo del estado de inmunidad, 169.
—, significación vigente, 119.
—, —, crítica, 120.
—, significación biológica nueva, 166 ss.
—, —, clave del acontecer intracelular, 121.
—, —, pierde preeminencia absoluta en inmunología, 121.
—, —, relación con enzimas, 166 ss.
- Anticuerpos (formación de los), concepto nuevo de la, 120 s.
—, —, concordancia con especificidad de los anticuerpos, 124.
—, —, constituyen los anticuerpos en clave del acontecer intracelular, 121.
—, —, índice accesible de función biológica más general, 121.
—, —, reacción de ciertas células al proceso primario (multiplicación antigénica), 121.
- Anticuerpos (formación de los), concepto nuevo de la, no es el proceso primario, 120.
—, concepto vigente, 37, 38, 123.
—, —, contradicción con la especificidad de los anticuerpos, 123.
—, —, crítica, 38, 123.
—, —, dificultad de explicar como proceso autónomo, 156.
—, lugar probable, 158.
—, —, crítica origen humoral, 160.
—, —, —, razones clásicas, 159, 160.
—, —, —, razones nuestras, 161 ss.
—, —, intracelular, 159.
—, —, —, en fagocitos (crítica), 164.
—, —, —, en linfocitos, 164 s.
—, —, —, —, aumento de anticuerpos por estímulo antigénico inespecífico, 163.
—, —, —, —, contradicción con teoría vigente, 165.
—, —, —, —, reacción de anamnesis de Dougherty y Withe, 163.
- Anticuerpos inmunes, 118 ss.
—, crítica, de la interpretación vigente, 118 ss.
—, —, de la significación biológica vigente, 118 ss.
—, —, como consecuencia primaria de la inmunización, 119 ss.
—, nueva significación biológica, 120 s., 166 ss.
- Anticuerpos naturales, 175 a 190.
—, circunstanciales, 181 ss.

- Anticuerpos naturales, circunstancias, edad y, 185.
 —, —, especificidad, 184.
 —, —, formación, 181 ss.
 —, clasificación, 187.
 —, dificultad de explicar el origen para la inmunología vigente, 178-179.
 —, estado actual del problema, 175.
 —, —, contradicción de los hechos con las teorías generales de inmunidad vigentes, 176.
 —, —, crítica de la atribución de su origen a inmunización exógena, 176.
 —, fenotípicos, 183, 187 ss.
 —, —, sistemas de hemaglutinógenos y hemaglutininas, 180.
 —, —, —, dificultad de interpretar por teorías vigentes, 180.
 —, —, —, modo de heredarse, 187 a 190.
 —, —, —, crítica de la hipótesis de fijación de Bernstein, 180.
 —, —, —, regla de Landsteiner, 179.
 —, necesidad lógica de explicar su formación por un proceso coherente con el de la formación de los anticuerpos inmunes, 177.
 —, —, crítica de justificaciones apoyadas en genes, 177 ss.
 —, semejanza con los inmunes, 177.
 —, —, de especificidad, 177.
 —, —, de naturaleza química, 177.
 —, —, de origen, 182.
 —, valor para entender desde la inmunidad un proceso autogénico concreto, 178.
- Antígeno, adaptación al medio intracelular, 173.
 —, —, modo de hacerlo, 173.
 —, completo no conforma al anticuerpo, 121 ss.
 —, con varios determinantes, 125.
 —, concurrencia entre, 43.
 —, —, carácter selectivo, 44.
 —, —, fundamento, investigaciones fisiológicas, 68.
- Antígeno concurrencia entre, prueba multiplicación antigénica, 43 ss.
 —, condiciones para actuar como antígeno completo, 85.
 —, —, integración en el citoplasma, 85.
 —, —, —, modo de hacerlo, 85, 86.
 —, crítica de su carácter de sustancia ajena, 37, 38.
 —, crítica del concepto actual de molde pasivo, 119.
 —, dosis inmunizante mínima como prueba de su multiplicación, 39 s.
 —, energía de inmunización característica, 42.
 —, —, prueba multiplicación, 42.
 —, estímulo (ictus), crítica del, 41 s.
 —, multiplicación (véase multiplicación).
 —, noción vigente, 35.
 —, sustancia afín al organismo inmunizable, 37, 38.
- Antitoxina diftérica, las dos del suero equino, 125.
- Automultiplicación proteica, posible relación con otros fenómenos biológicos generales, 101.
 —, condición para que se produzca, 78, 85-86.
 —, generalidad y límites, 77 s.
 —, —, común a todas las proteínas, 77.
 —, —, exclusiva de proteínas, 78.
 —, generalización de la del homólogo, 77 s.
 —, —, interpretación, 79 ss.
 —, —, a expensas del material proteico disuelto, 79, 80.
 —, —, —, razones en contra, 80, 82.
 —, —, a expensas del citoplasma preformado, 84.
 —, —, —, razones en favor, 84, 88.
 —, —, —, proceso distinto de los de aumento substrato viviente, 84.
 —, —, —, del de síntesis proteica, 84.
 —, —, —, proceso reversible, 84.

- Automultiplicación proteica, a expensas del citoplasma preformado, consecuencias previsibles, 85.
- , y herencia, 89 ss.
- , y ontogénesis, 89 ss.
- Booster (injection), véase Rappel (injection de).**
- Célula, carácter general de, inmunizable de la, 214.**
- , —, inmunizante, 213
- , como sistema vivo más simple, 206.
- , trastorno a consecuencia de la multiplicación antigénica, 170-171.
- Células productoras de anticuerpos, véase anticuerpos (formación de).**
- , crítica del concepto actual, 118 s.
- , —, como órgano de la inmunidad, 119.
- , —, —, carácter antropomórfico y teleológico, 120.
- , —, —, carácter inverosímil de la función, 38, 119, 122.
- , —, —, origen de los trastornos inespecíficos, que siguen a la administración primaria de un antígeno, 120.
- , —, —, papel activo en el proceso de la inmunización, 118 s
- , —, —, sede del proceso primario de la inmunización, 118 s.
- , —, —, vinculación exclusiva a él de la especificidad inmunológica, 120.
- Citoplasma, causas de que no se desnaturalice, 87.**
- , —, correlación espaciotemporal de estructuras con cromosomas, 87.
- , —, especificidad de enzimas, 87, 88.
- , coherencia y plasticidad, 86.
- , condiciones de homología, 99
- , —, comunes para hibridación vegetativa e inmunización, 99.
- , —, comunes para que prendan injertos, cierran heridas, etcétera, y para la inmunización, 99.
- Citoplasma, efecto conformador sobre cromosomas, 91 ss.**
- , efectos sobre el estado dominante del cromosoma, 98.
- , —, causa de la armonía ontogénica, 92.
- , —, —, relación entre ontogénesis e inmunidad, 92.
- , influencia en ontogénesis y herencia, 91 ss
- , mediación entre todos los cromosomas del tejido y cada uno de ellos, 98.
- , mediador de la obediencia estadística de los cromosomas de un tejido a estructuras dominantes comunes, 98.
- , papel en conservación de especies, 98.
- , papel coordinador en ontogénesis, 97.
- , —, en mantenimiento de estructura tisular, 98.
- , transformación sincrónica de tejidos, 99
- Coherencia del citoplasma, 86.**
- , del núcleo, 87.
- Cromosomas, coherencia, 87.**
- , conformación por el citoplasma, 91.
- , correlación espaciotemporal con el citoplasma, 91 s.
- , estado dinámico, 98.
- , forma dominante, 98.
- , — factores que la determinan, 98.
- , —, influencia de todas las del tejido sobre las de cada cromosoma, 98.
- , —, papel coordinador del citoplasma, 97.
- , plasticidad, 87.
- , —, correlación ontogénica con la de los enzimas, 186.
- Cromosómicas (dotaciones), del tejido, efecto directo sobre el citoplasma, 116**

- Cromosómicas (dotaciones), del tejido, corrección de alteraciones fortuitas (por ley de los grandes números), 116.
- , —, efecto de corregir desviaciones de individuos y especies, 116.
- , —, efecto indirecto sobre cada cromosoma, 98.
- Dermatitis de contacto, transmitidas sin anticuerpos, 59.**
- Determinante inmunológico, 138 ss.**
- , aislado conforma la especificidad del anticuerpo, 121 ss.
- , condiciones de una estructura del antígeno para, 141 ss.
- , —, de semejanza con la homóloga, 141.
- , —, —, grado de semejanza, 142.
- , —, de desemejanza con la homóloga, 142.
- , —, —, grado de desemejanza, 142.
- , condiciones de homología, relación con las de mutación de un gene, 143.
- , concepto vigente 134 ss.
- , —, crítica del, 134 ss.
- , —, —, concepto teleológico, 134.
- , —, —, imposibilidad de distinguir en el antígeno zonas aptas para marcar, 136, 138.
- , —, —, como concepto antropomórfico, 137 s.
- , concepto nuevo, 138 ss.
- , —, concordancia con característica de la especificidad de los anticuerpos, 138 ss. 153 ss.
- , —, —, frente a proteínas naturales, 138 ss.
- , —, —, frente a proteínas con especificidad inducida artificialmente, 153 ss.
- fórmulas (desconocimiento de las), 131.
- , —, causa según inmunología vigente, 131.
- , —, causa según nuevo concepto, 140.
- Dinámica (esencia) de lo viviente, 115, 116.**
- Enfermedad, concepto biológico de, 184, 185.**
- Enzima, como vía de influencia del medio sobre la célula, 166.**
- , conformación por el antígeno y viceversa, 173.
- , —, explicación de la inyección de Rappel con polisacáridos del neumococo, 174.
- , correlación con núcleo y citoplasma, 167, 168.
- , —, ontogénica de plasticidad con citoplasma-núcleos, 168.
- , error de la concepción actual 105, 109.
- , —, por objetivizar un proceso 105, 109.
- , —, relación con los conceptos de gene y antígeno, 105.
- , noción biológica, 167.
- , unidad de enzimas de constitución y de adaptación, 168.
- Especificidad, crítica de la vinculación exclusiva al anticuerpo, 60.**
- Especificidad del anticuerpo, 127 a 158.**
- , frente a proteínas naturales (véase Especificidad de especie, Especificidad de mamífero, Especificidad de órgano y Determinante inmunológico), 127 ss.
- , frente a proteínas marcadas químicamente (véase Especificidad química inducida artificialmente). 143 ss.
- , reducción en el curso, de la inmunización, 125.
- , —, del estado de inmunidad, 125.
- , significación biológica, 138 a 158.
- Especificidad de especie, 127 a 143.**
- , crítica del concepto, 131 ss.
- , —, como marca común a las proteínas de una especie animal, 132.
- , —, como marca que distingue a

- una proteína de las homólogas de otras especies, 133.
- Especificidad de especie, diversidad, 129.
- , de cada proteína, 129-130.
- , de proteínas alteradas, 130-131.
- , nueva significación biológica de los hechos relativos a la, 141 ss.
- Especificidad de mamífero, interpretación actual, 129.
- , —, artificial, 130-131.
- Especificidad de órgano, 131.
- Especificidad química (inducida artificialmente), 143 ss.
- , crítica de la interpretación actual, 153 ss.
- , hechos conocidos, 143 a 153.
- , —, método de copulación, 145 ss.
- , —, —, adquisición de especificidad química, 146.
- , —, —, influencia de la proteína sobre la, 146 s.
- , —, —, interpretación vigente, 146 s.
- , —, —, —, adquisición por gelatina e histona de capacidad antigénica, 146 s.
- , —, —, efecto de sobrecarga con diazoicos, 147.
- , —, —, —, mínimo de copulación, 148.
- , —, —, —, alteraciones de especificidad durante la inmunización, 149.
- , —, —, —, aminoácidos que intervienen en la copulación, 147, 148.
- , —, —, influencia del determinante sobre la, 154, 155.
- , —, —, —, alteraciones de especificidad en el curso de la inmunización, 152.
- , —, —, —, hipótesis vigentes para explicarlas, 152-153.
- , —, —, —, coexistencia de varios determinantes, 150.
- , —, —, —, concurrencia entre determinantes artificiales, 152.
- Especificidad química, hechos conocidos, método de copulación, influencia del determinante, distinta dinámica de los determinantes copulados artificialmente, 152.
- , —, —, —, especificidad comparada de determinantes de distinto tipo, 150 ss.
- , —, —, —, influencia de la copulación sobre el diazoico, 149.
- , —, método de sustitución 143, 145.
- , —, —, especificidad de proteínas nitradas, yodadas, diazotadas, 143 s.
- , —, —, —, adquisición de especificidad del grupo sustituyente, 144.
- , —, —, —, extinción de la "especificidad de especie", 144.
- , —, —, —, modificaciones de la "especificidad de especie", 144.
- , —, —, —, influencia de los grupos tirosina, 144.
- , interpretación nueva, 154 a 158.
- , —, papel de la proteína, 154.
- , —, plasticidad de la proteína, 154.
- , —, interpretación de la multiplicación del determinante, 155.
- , —, —, su oposición a la noción vigente del anticuerpo, 156.
- , —, interpretación nueva del determinante, 156.
- , —, —, hechos que la apoyan, 156 a 158.
- , —, papel del determinante, 154, 155.
- Filogénesis, relación con ontogénesis e inmunidad, 97 ss.
- Gelatina (antigenicidad), 139, 146.
- Gene, crítica del concepto actual, 90.
- , —, por objetivizar un proceso, 90.
- , proceso por el que conforma a un enzima, 186.
- Genética estado actual (comparado con el de la inmunología), 89-90.
- , —, inseguridad de nuestra crítica y su propósito, 101.

- Hepáticas** (lesiones) demoradas, a consecuencia de la administración de suero antihigado, 58.
—, multiplicación antigénica y, 58.
- Hidratos de carbono**, antígeno completo, explicación, 78, 85, 86.
—, —, F del neumococo, 78.
—, —, de grupo de hematies, 78
- Hipersensibilización** para la toxina tetánica, 172.
- Histona** (antigenicidad), 139, 146.
- Homología**, observaciones en anticuerpos inespecíficos de gallina, 69.
—, entre aglutinógenos del mismo sistema, 71, 188 a 190.
—, entre ácidos desoxirribonucleicos específicos de tipo de neumococos, 71.
—, revelada por anticuerpos naturales, 71, 181.
- Homólogo del antígeno**, 67.
—, pruebas de la existencia del, 67 ss.
—, si el antígeno es de procedencia, animal, 67 s.
—, —, vegetal o protista, 68 ss
—, de la sífilis, 68.
—, homología entre carbohidratos (haptenos), 70 s.
- Horror autotoxicus**, crítica, 124.
- Ictus immunisatorius**, crítica del, 41 s.
- Inespecíficos** vinculados a la antigenicidad (fenómenos), 46 ss.
—, anafilaxia (véase ésta).
—, definición, 46
—, generales, definición, 46.
—, —, fiebre por enfermedad infecciosa, 51 a 53.
—, —, leucopenia y, 50 s.
—, —, piretógenos, 49 s.
—, particulares, definición, 46.
- Inespecíficos** vinculados a la antigenicidad (fenómenos), particulares, toxinas, 47 ss.
—, —, —, característica, 47 s.
—, —, —, crítica del concepto vigente, 47, 52.
—, —, —, nueva definición, 47.
—, —, —, prueba de la multiplicación antigénica, 47 ss.
—, prueba de la multiplicación antigénica, 46 ss.
- Infecciosos** (procesos) y multiplicación de proteínas extrañas, 51 ss.
- Inmunidad**, concepto vigente como función de un órgano especial, 118.
—, —, origen de la interpretación actual, 63.
—, concepto nuevo, como propiedad de toda célula, 82-83.
—, —, como propiedad del antígeno en la célula de origen y en la célula inmunizada, 83.
—, —, como propiedad de los sistemas vivientes, 83.
—, filogénesis y, 97 ss.
—, herencia y 89 ss.
—, ontogénesis, y, 89 ss.
- Inmunidad** (estado de), como estado de multiplicación antigénica efectiva, 64
—, como estado de alarma (crítica del concepto) 63.
—, reflejado en el anticuerpo, 169.
—, sin anticuerpo, 172.
- Inmunizable**, carácter de toda célula, 214
- Inmunización**, concepto vigente, 35.
—, —, crítica del, 35.
—, cruzada, 128.
—, —, interpretación vigente, 128.
—, —, —, crítica, 132.
—, —, nueva interpretación, 139
— pasiva, del embrión, 127-128.
—, —, del lactante, 127-128.

- Inmunizante, carácter de toda célula, 213.
- Inmunología, estado actual (comparado con el de la genética), 89-91.
- Intracelular (carácter) de la multiplicación antigénica, 65 ss.
- , célula que corresponde a cada antígeno, 66.
- , pruebas, 65 ss
- Jordan (teoría de) de la formación de anticuerpos, crítica, 83.
- Mixedema a consecuencia de inmunización con tireoglobulina extraña, relación con multiplicación antigénica, 57.
- Mutación de un gene, condiciones de, 143.
- , relación con homología inmunológica, 143.
- Ontogénesis, teorías generales, crítica, 93 ss.
- Ontogénico (proceso) relación con los procesos filogénico y de inmunidad, 97 ss.
- Plasticidad, del citoplasma, 86.
- , del núcleo, 87.
- , correlación de, entre citoplasma-núcleos y enzimas, 186.
- Proteína ajena, véase Antígeno.
- Proteína propia, actuando como extraña, 183.
- , —, por desajuste intracelular con enzimas, 183.
- — —, accidental (patológico), 183.
- , —, —, causas posibles, 185.
- , —, —, —, condición para que trascienda 184.
- , —, —, natural, 183, 187 ss.
- , como se vuelve extraña, 186.
- , por qué no inmuniza, 186.
- , —, relación con proceso ontogénico, 186.
- Rappel (injection), véase Enzimas, conformación por antígenos y viceversa, etc.
- Superponibilidad estérica de carbonos asimétricos de α -aminoácidos naturales, 109 ss
- , carencia actual de explicación, 109.
- , coherencia y plasticidad del sistema citoplasma-núcleos y, 109.
- , generalidad biológica, 109.
- Tejido, definición, 82.
- , noción orgánica de, 98.
- Transformación de tipo de los neumococos, interpretación vigente, 103-104.
- , —, crítica de la, 56, 103.
- , —, —, su mecanicismo, 106.
- , —, su relación con la actual de inmunización 56.
- , interpretación nueva, 106.
- , —, significación biológica, 107.
- , resultado de coadaptación entre agente inductor y célula, 106.
- , —, condición del agente, 106.
- , —, condición de la célula, 106.
- , —, —, vinculación a la existencia de ácido desoxirribonucleico propio, 106.
- , los dos efectos del agente inductor, 104.
- , —, discusión de la prioridad entre ellos, 104.
- , paradigma de la multiplicación antigénica, 56, 102.
- , paradigma de la condición de homología de la multiplicación antigénica, 102.
- , paradigma erróneo del ictus immunisatorius, 108.
- , valor para inducir automultiplicación proteica (con independencia de inmunidad), 107.
- Tumores, el antígeno, ¿causa o efecto?, 191.
- , transmisibles por virus y sólo transmisibles por transplante 192.

- Tumores, inmunidad y, 190 ss.
—, —, hechos, 190, 191.
—, origen de los virus de tumor, 193.
—, relación entre virus de infecciones y tumorales, 193.
- V**ejez y anticuerpos naturales, 185
Virus, su multiplicación y la antigénica, 55.
—, influencia del medio sobre los, 173.

